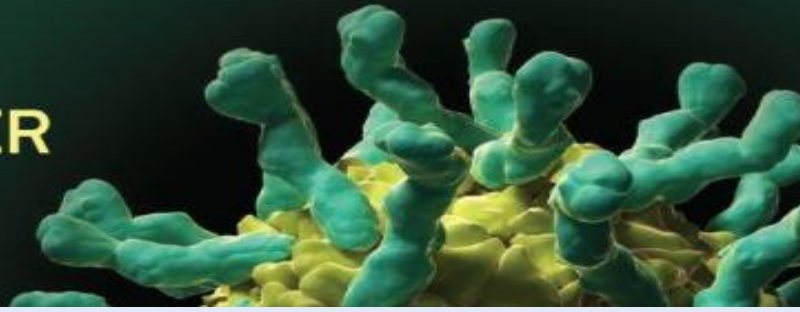


KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2017
TEMEL BİLGİLER

19-22 OCAK 2017
Sheraton Bursa Hotel / Bursa



HEPATİT B KLİNİK ÖZELLİKLER

Dr. Ayşe Batırel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi - Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji



PLAN

- HBV infeksiyonunda terminoloji
- Akut Hepatit B
- Kronik Hepatit B
- Karaciğer-dışı bulgular
- Kronik hepatit akut alevlenme
- Fulminan hepatit B
- Okült Hepatit B

HBV

- Primer olarak hepatositleri tutan *Hepadnaviridae* ailesinin üyesi, en az 10 genotip (A, B, C, **D**, ...K)
- > 500 milyon kişi infekte
- WHO: **Sigaradan sonra bilinen en önemli 2. kanserojen;**
HCC riskini 25 kat arttırır
- **HIV'den 100 kat, HCV'den 10 kat daha bulaştırıcı**
- Kronik hepatit B (KHB), siroz, HCC'nin en sık nedeni

HBV enfeksiyonunda terminoloji

Tanımlar

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı

Nekroinflamasyon olmaksızın persistan HBV enfeksiyonu

Kronik Hepatit B

Karaciğerde kronik nekroinflamatuvar hastalık (HBeAg – veya HBeAg +)

Çözülmüş (Resolved) Hepatit B

Virolojik, biyokimyasal veya histolojik olarak aktif enfeksiyon kanıtı olmaksızın geçirilmiş HBV inf.

Hepatit B akut alevlenme

AST-ALT >10x NÜS ve bazalin en az iki katı yüksekliği

Hepatit B reaktivasyonu

İnaktif taşıyıcı/çözülmüş hepatit B’lide aktif nekroinflamatuvar hastalığın yeniden belirmesi

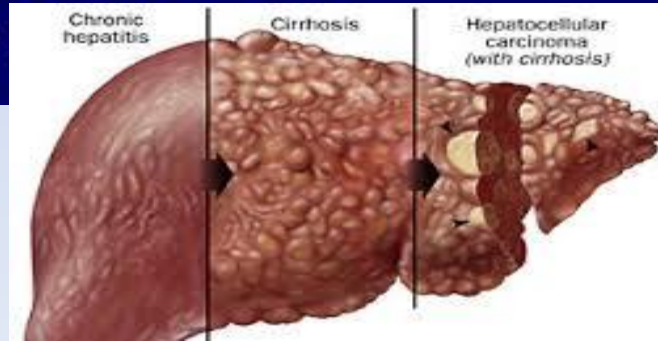
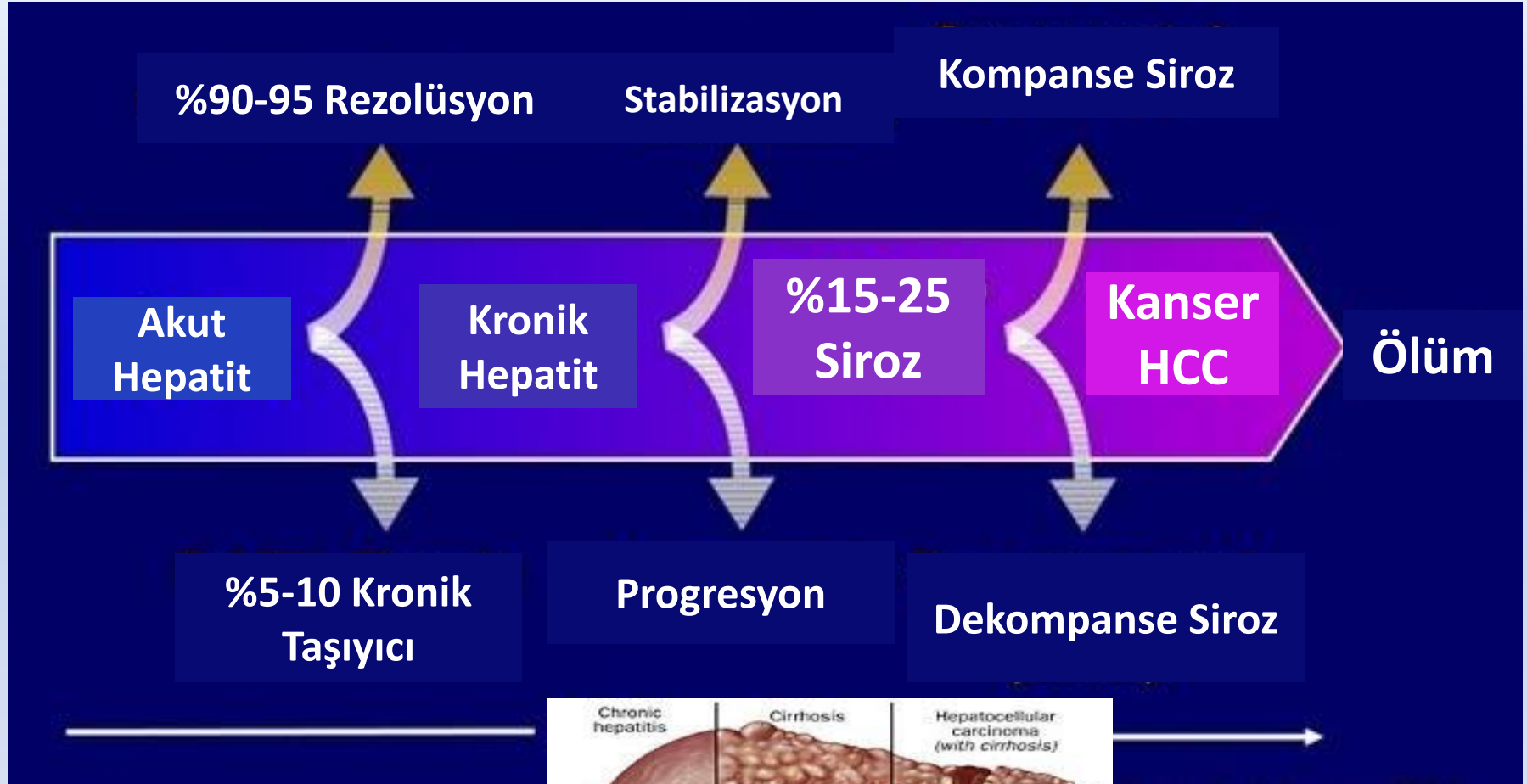
HBeAg klirensi

HBeAg + bir kişide HBeAg kaybı

HBeAg serokonversiyonu

HBeAg kaybı ve anti-HBeAg oluşması

Kronik HBV İnfeksiyonu Doğal Seyir



Akut Hepatit B

- **Asemptomatik (subklinik)**
- **Semptomatik ikterli**
- **Semptomatik iktersiz**
- **Kolestatik**
- **Fulminan**

Akut Hepatit B

- %70 subklinik / anikterik hepatit
- %30 ikterik hepatit
- Koenfeksiyon (HDV) / eşlik eden karaciğer hastalığı (alkolik hepatit) varlığında daha ağır seyir
- Fulminan yetmezlik nadir (%0.1-0.5)
- **İnkübasyon dönemi (1-4 ay)**
- **Preikterik dönem**
- **İkterik dönem**
- **Konvelesan dönem**

Akut Hepatit B

Semptomlar:

- halsizlik, iştahsızlık
- bulantı, kusma
- karın ağrısı
- **sarılık**
- **koyu renkli idrar**
- **açık renkli dışkı**
- öksürük, boğaz ağrısı
- artralji, myalji



Karaciğer-dışı bulgular:

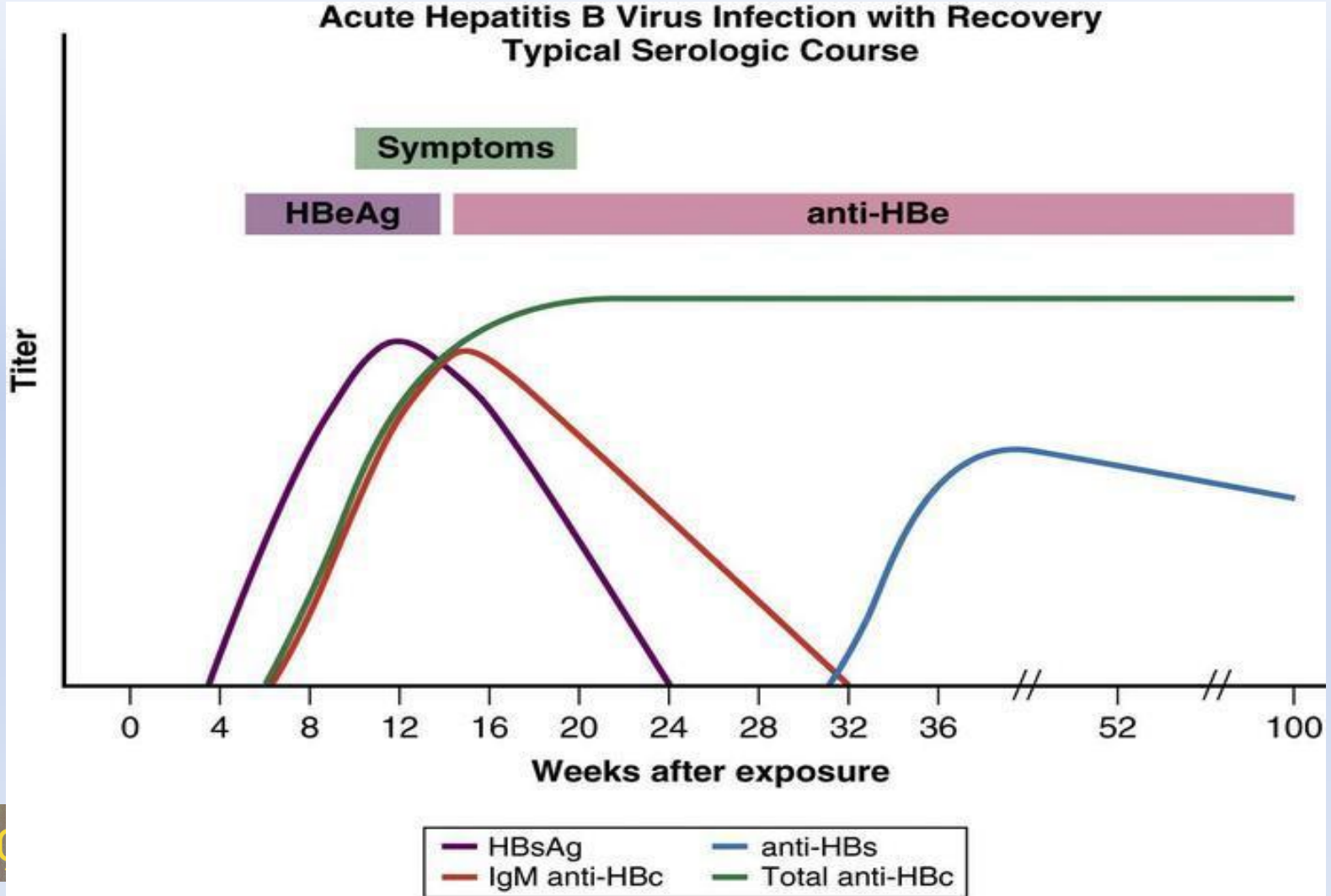
- serum hastalığı-benzeri sendrom
 - ateş
 - döküntü
 - artralji
 - artrit

Akut Hepatit B

Laboratuvar Bulguları:

- ALT-AST: 1000-2000 IU/L (ALT>AST),
 - 1-4 ayda normale geriler
 - >6 ay yükseklik → kronik hepatite progresyon
- Bilirubinler yüksek
- PT: prognozun en iyi göstergesi
fulminan karaciğer yetmezliğinde uzar
- HBsAg (+), anti-HBc IgM (+)
- Erken dönemde HBeAg (+)
- HBV DNA: klinik iyileşmeden sonra birkaç yıl saptanabilir
- TİT: Bilirubin ↑, ürobilinojen ↑

İyileşen Akut Hepatit B infeksiyonu



HBV İnfeksiyonunun seyrini etkileyen faktörler

- Yaş
- Cinsiyet
- İmmunite
- Virüsün genetik yapısı
- HBV replikasyon derecesi
- Koenfeksiyon
- Alkol tüketimi

Akut Hepatit B

- Tam eradikasyon nadir
- İmmunosupresyon virüs reaktivasyonuna neden olabilir
- **Kronikleşme:**

- Perinatal infeksiyonda: %90
- 1-5 yaşta: %20-50
- Erişkinde: <%5

- Tedavi: destekleyici

Hospitalizasyon endikasyonları:

- Derin sarılık
- Koagülopati
- Ensefalopati
- İleri yaşlı
- Komorbidite
- Oral beslenememe
- Hipoglisemi
- Hipoalbüminemi



Akut Hepatit B

- Fulminan hepatit riski: $<1\%$ ($0.1-0.5\%$)
- Kronikleşme olasılığı: $<5\%$

Antiviral tedavi
gereksiz

Antiviral tedavi endikasyonları:

- INR >1.5 ve/veya PT > 17 sn
- > 4 hafta T.bilirubin >10 mg/dL
- > 4 hafta persistan semptomlar
- İmmunosupresyon
- Fulminan hepatit B
- HCV veya HDV ile koinfeksiyon
- Eşlik eden karaciğer hastalığı

Fulminan Hepatit B

- 28 gün içinde hızla ilerleyen akut hepatit
- Ensefalopati, serebral ödem
 - Uykuya meyil
 - Komaya kadar ilerleyen bilinç değişiklikleri
- Fetor hepaticus
- Flapping tremor
- Karaciğerde küçülme
- Oligüri, azotemi ve asit
- Kanamalar
- Ateş – lökositoz

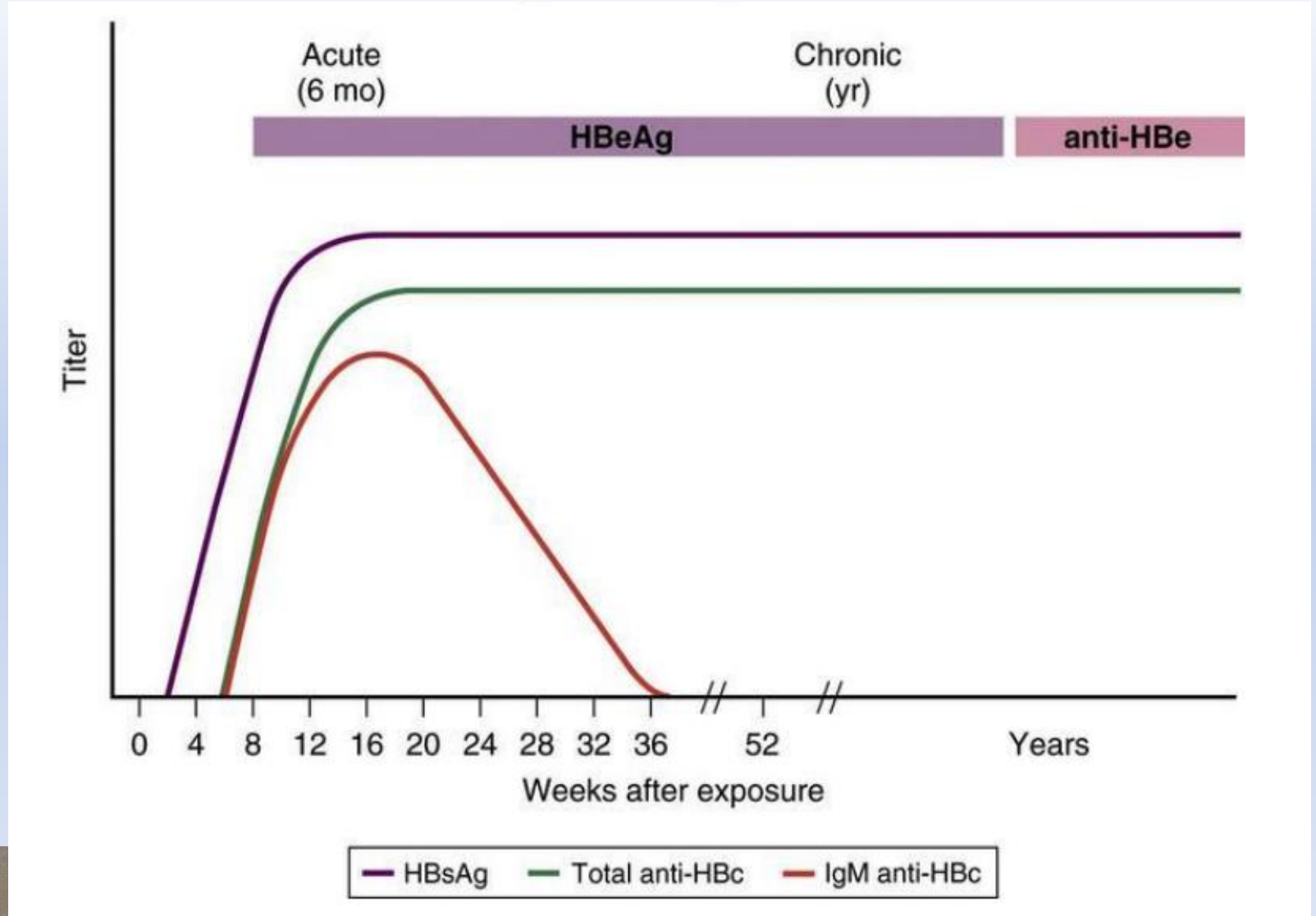


Fulminan Hepatit B

- HDV koinfeksiyonu
 - İmmunosupresif tedavi
 - İmmunosupresif tedavinin kesilmesi
- } daha sık
- Transplant yapılmazsa; sağkalım için kötü prognostik faktörler:
 - Düşük ortalama arteriyel basınç
 - Trombositopeni
 - **YBÜ'de izlem**
 - **Karaciğer nakil merkezine transfer !**



Kronikleşen Akut Hepatit B infeksiyonu



Kronik Hepatit B

- **Asemptomatik** (dekompanse siroz ve karaciğer-dışı bulgular hariç)
- **Alevlenmeler:**
 - Asemptomatik
 - Akut hepatit benzeri
 - Hepatik yetmezlik
- **Fizik inceleme:** normal / kronik karaciğer hastalığı bulguları
- **Karaciğer biyopsisi:** minimal inflamasyon →→ siroz
 - İSHAK HAI ve fibrozis
 - En sık buzlu cam görünümü
 - HBsAg ve HBcAg için boyanabilir.

Kronik Hepatit B

Lab:

- HBsAg (+) > 6 ay
- anti-HBc IgG (+), anti-HBc IgM (-)
- Normal veya hafif orta düzeyde AST-ALT yüksekliği
- HBV-DNA > 100.000 kopya/ml / 20.000 IU/ml
- Kronik hepatitle uyumlu karaciğer biyopsisi
- **Alevlenme:**
 - ALT > 50xNÜS,
 - AFP: 1000 ng/mL

Kronik Hepatit B

Siroz:

- Hipersplenizm
 - Lökopeni
 - Trombositopeni
- Karaciğer sentez bozukluğu
 - Hipoalbüminemi
 - Hiperbilirubinemi
 - Uzamış PT

Dekompanse siroz:

- Asit
- Periferik ödem
- Sarılık
- Splenomegali
- Ensefalopati
- Varis kanamaları

Karaciğer-dışı Bulgular

Akut Hepatit B

- Serum-hastalığı benzeri sendrom
 - Ateş
 - Döküntü
 - Poliartralji
 - Artrit
- Gianotti-Crosti sendromu
*(papüler akrodermatit, LAP)

Kronik Hepatit B

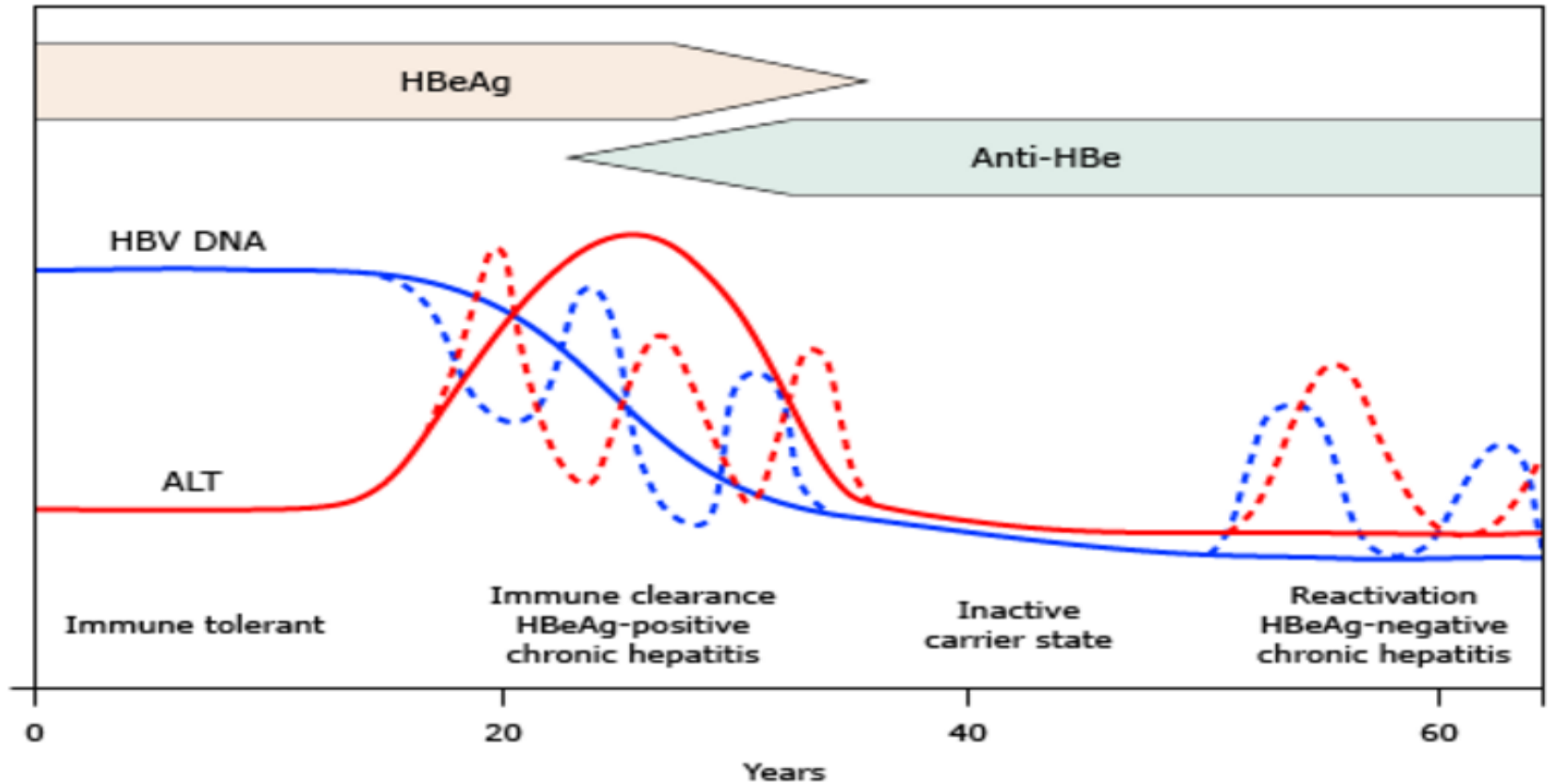
- Glomerüler Hastalık*
 - Membranöz nefropati
 - Membranoproliferatif GN
- PAN
- Aplastik anemi
- Sjögren sendromu
- Üveit
- Raynaud sendromu
- Kriyoglobulinemi

Gianotti-Crosti sendromu

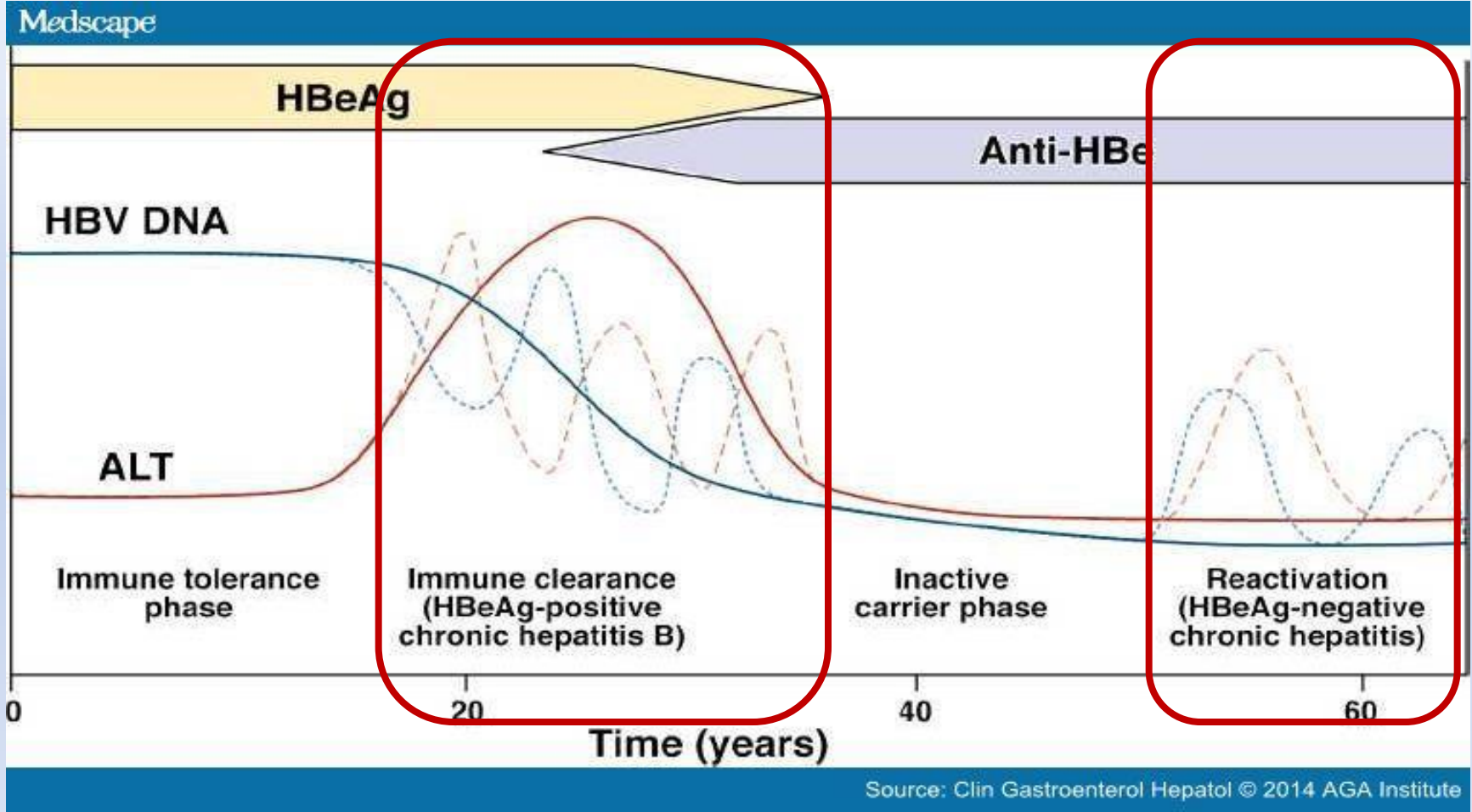


Kronik HBV İnfeksiyonu Evreleri

Course of chronic HBV infection



Tedavi Endikasyonları



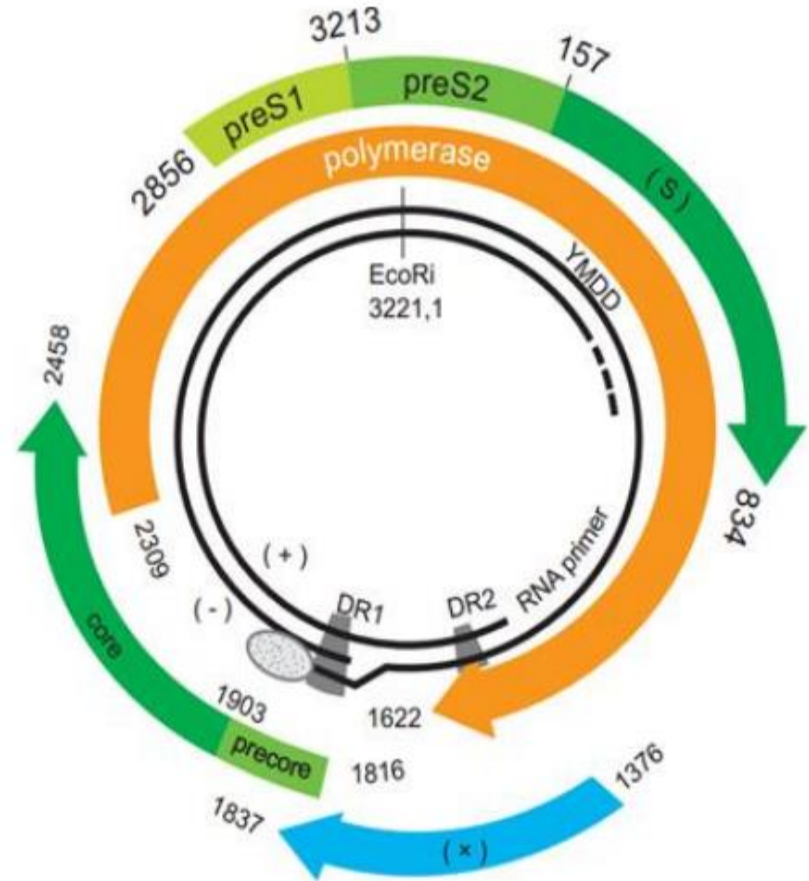
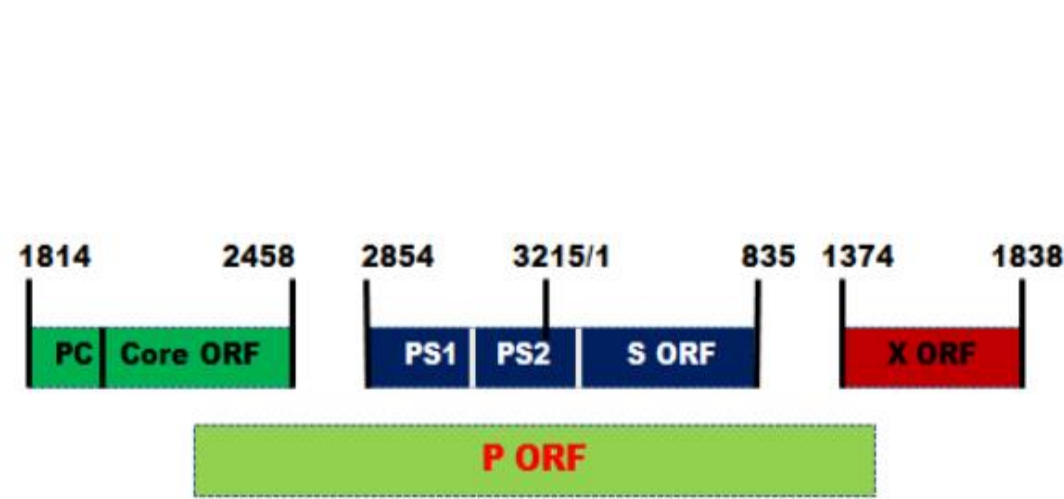
HBV enfeksiyonu - Doğal Seyir

- **İmmuntolerans** (10-30 yıl)
- **İmmunklirens** (HBeAg pozitif kronik hepatit)
- **İnaktif taşıyıcılık**
 - HBeAg (-), anti-HBe (+)
 - normal serum ALT
 - HBV-DNA <2000 IU/ml, anti-HDV: negatif
 - Tanı için en az 12 ay izlem (3x tetkik)
- **Reaktivasyon dönemi** (HBeAg negatif kronik hepatit)

Kronik HBV akut alevlenme

- Erkeklerde daha sık
- Çoğu asemptomatik
- **Anti-HBcIgM yüksek**
- **AFP yüksek**
- Nadiren hepatik dekompensasyon
- Abortif İmmunoklirens: tekrarlayan alevlenmeler

HBV Genom organizasyonu



HBV genomunda 4 gen bölgesi:

- S gen bölgesi
- Pre C/C gen bölgesi
- P gen bölgesi
- X gen bölgesi

HBV varyantları

- **Vahşi (Wild) tip**
 - HBeAg (+) kronik hepatit B (KHB)
- **Prekor mutasyon**
 - HBeAg üretimi yok
- **Kor promoter mutasyonu**
 - HBeAg üretimi düşük düzeyde
- **Tedaviye bağlı mutasyonlar**

HBeAg-negatif kronik hepatit B

- Asya ve Akdeniz ülkelerinde sık
- Genotip B, C, D
- Serum ALT ve HBV-DNA dalgalanmaları
- Karaciğer biyopsisinde kronik inflamasyon
- 3 aylık takiplerle alevlenmelerin %90'ı saptanabilir

Kronik HBV rezolüsyonu / HBsAg klirensi

- HBsAg negatif
- Anti-HBcIgG(+) $\pm$ anti-HBs (+)
- HBV-DNA : saptanamaz
- ALT: normal
- Yıllık klirens hızı: % 0.5-2
- Sirotik olmayanların çoğunda iyi prognoz
- Nadir istisnalar dışında seroreversiyon olmaz
- **HCC ve siroz gelişim riski devam eder !**

Kronik Hepatit B - Prognoz

- Spontan HBeAg kaybı: %8-12/yıl
- HBsAg kaybı; <%1 /yıl
- Kronik hepatit → siroz: %12-20
- Kompanze siroz → dekompanzasyon: %20-23
- Kompanze siroz → HSK: %6-15

Kronik Hepatit B - Prognoz

- Siroz riski yüksek
 - Aktif karaciğer hasarı
 - Yüksek viral replikasyon
- Kümülatif yaşam oranı:
 - Kompanze siroz: %85 (5 yılda)
 - Dekompanze siroz: %14-35 (5 yılda)

Progresyonu belirleyen faktörler

Viral faktörler

- HBeAg
- HBV – DNA düzeyi***
- qHBsAg düzeyi >1000 IU/mL
- HBV genotipi
- HBV varyantları
- Tekrarlayan alevlenmeler

Viral olmayan faktörler

- Yaş
- Cinsiyet
- DM
- Alkol
- Sigara
- Karsinojenler
- Koenfeksiyon (HCV, HDV, HIV)
- Perinatal bulaş

Serokonversiyon sonrası reaktivasyon

- HBeAg serokonversiyonu sonrası
- Spontan
- İmmunosupresif tedavi
- HBV genotip C
- Erkek cinsiyet
- Serum ALT $>5 \times \text{NÜS}$ (HBeAg+ dönemde)
- HBeAg serokonversiyon yaşı ≥ 40

Akut HBV vs kronik HBV Akut alevlenme ayrımı

Akut HBV

- Semptomlar (ikter...)
- HBV-DNA daha düşük
- qHBsAg titresi daha düşük
- **ALT ve Bil daha yüksek**
- 19S Anti-HBcIgM +
- Anti-HBcIgM >10
- Yüksek avidite

Kronik HBV Akut alevlenme

- Asemptomatik / kr. KC hst belirtileri (asit, splenomegali)
- **HBV-DNA yüksek**
- 7S Anti-HBcIgM +
- Transient elastografi
- Histopatolojik inceleme*
- AFP > 100: ileri KC hasarı

Okült (Gizli) Hepatit B infeksiyonu

HBsAg(-) ve HBV-DNA(+) < 200 IU/ml

Seropozitif OHB: Anti-HBc ve/veya anti-HBs (+)

Seronegatif OHB: Anti-HBc ve anti-HBs (-)

Okült (Gizli) Hepatit B infeksiyonu

- Anti-HBs (+) olan hastaların akut infeksiyonunun iyileşme dönemi
- HBV S geninde (“a” determinant bölgesinde) mutasyon
- Genoma HBV DNA’nın integrasyonu
- HBV içeren immün kompleksler
- İmmün yanıtın değişmesi
- HBV’nin diğer viruslarla koenfeksiyonu
- **HCC gelişimi için bağımsız risk faktörü !**
- Endemik bölge, yüksek riskli hastalarda (**kan ve organ bağıışı, hemodiyaliz, kemoterapi öncesi**)→ **HBV-DNA bakılmalı**

HIV ile enfekte olanlarda Hepatit B

- Yüksek HBV endemik ülkelerde %25 koinfeksiyon
- HBV DNA daha yüksek
 - CD4 sayısı ile ters orantılı
- HBeAg pozitifliği daha yüksek
- Okkült HBV daha sık
 - **HBsAg ve Anti-HBc birlikte taranmalı !**
- Karaciğer ilişkili ölüm daha sık
- CD4 sayısı düşük olanlarda HCC riski yüksek

KAYNAKLAR

- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015, 8th Edition, Volume 2, Chapter 148; 1815-1839.
- <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-hepatitis-b-virus-infection>
- <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection>



TEŞEKKÜRLER...